Exhibit 1

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6 : C07D 239/42, 239/46, 403/12, A61K 31/505

A1

(11) Número de publicación internacional: WO 99/05121

(43) Fecha de publicación internacional: 4 de Febrero de 1999 (04.02.99)

(21) Solicitud internacional: PCT/ES98/00212

(22) Fecha de la presentación internacional: 21 de Julio de 1998 (21.07.98)

(30) Datos relativos a la prioridad: P 9701627 21 de Julio de 1997 (21.07.97) ES

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (*sólo US*): CORBERA ARJONA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). YAÑO DOMENECH, David [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, S-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

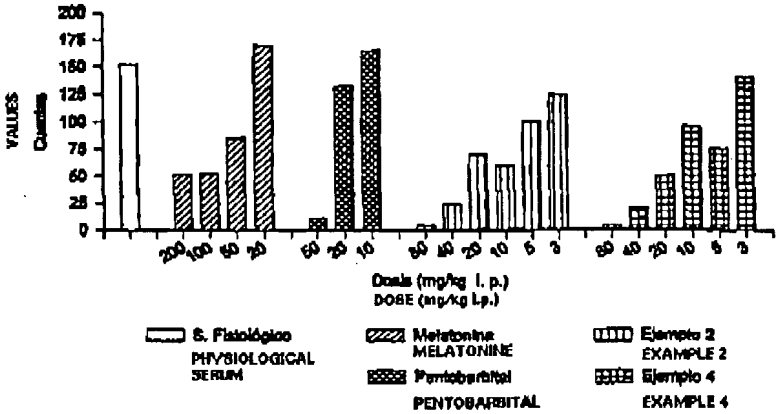
Publicada
Con informe de búsqueda internacional.

(54) Title: DERIVATIVES OF ACYL-PIPERAZINIL-PYRIMIDINS, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION AS MEDICAMENTS

(54) Título: DERIVADOS DE ACIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS

(57) Abstract

The derivatives of acyl-piperazinil-pyrimidins having a general formula (1), wherein X is O or S, R_1 is alcoxy or trifluorometyl, R_2 is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl are useful for the treatment of the central nervous system. The compounds (1) wherein X is O are obtained by reaction of a derivative of pirimidin with a derivative of piperazine or by reaction of a derivative of piperazine-pyrimidin with a carboxylic acid or a salt or derivative thereof. The compounds (1) wherein X is S can be obtain by reaction of (1) wherein X is O with the Lawesson reactive or with phosphores pentaisulfide. The compounds (1) have a sedative, anticonvulsive, hypnotic or general anesthesic activity and can be used in human and/or animal medicine.



(57) **Resumen**

Los derivados de acil-piperazinil-pirimidinas de formula general (1), donde X es O o S; R_1 es alcoxi o trifluorometilo; R_2 es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, tienen actividad sobre el sistema nervioso central. Los compuestos (1) en los que X es O pueden obtenerse por reacción de un derivado de pirimidina con un derivado de piperazina o por reacción de un derivado de piperazinil-pirimidina con un ácido carboxílico o una sal o derivado del mismo. Los compuestos (1) en los que X es S pueden obtenerse por reacción de (1) en los que X es O con el reactivo de Lawesson o con pentasulfuro de fósforo. Los compuestos (1) tienen actividad sedante, anticonvulsivante, hipnótica o anestésica general y tiene aplicación en Medicina humana y/o veterinaria.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

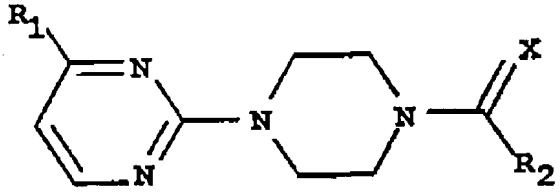
Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia			TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún			PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

DERIVADOS DE ACIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas acil-piperazinil-pirimidinas, de formula general (1), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

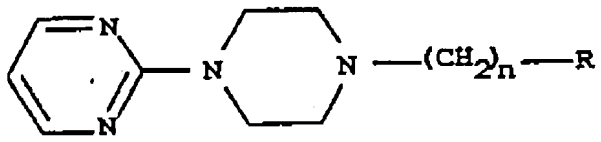


(1)

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En nuestras patentes EP 382 637 y EP 497 659 hemos descrito diversos derivados de alquil-piperazinil-pirimidinas, de fórmula general (2) con propiedades ansiolíticas y/o tranquilizantes.



(2)

PAGE 11/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Nosotros hemos descubierto ahora que la introducción de un substituyente en la posición 4 de la pirimidina y la sustitución de un radical alquilo por un radical acilo, da lugar a los nuevos compuestos de fórmula general (1), que presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad en el sistema nervioso central en los mamíferos incluido el hombre. En particular, los nuevos compuestos son útiles como sedantes, anticonvulsivantes, hipnóticos y anestésicos generales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

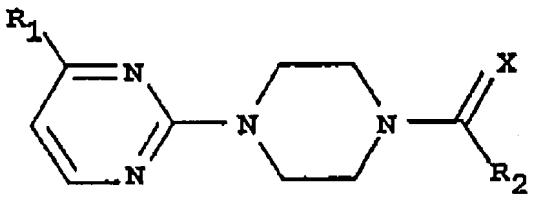
La Figura 1 muestra los resultados de la actividad sedante de unos compuestos de esta invención, determinada por una disminución de la actividad locomotora.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos capaces de provocar sedación consciente, de actuar como agentes hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos, relajantes musculares, antitusígenos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antiisquémicos cerebrales, antimigrañosos, agentes útiles para los desórdenes del sueño, agentes para las enfermedades neurodegenerativas, para los desórdenes cognitivos y enfermedad de Alzheimer, y agentes capaces de inducir o mantener anestesia general, atendiendo a la dosis y la vía de administración.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (1)

PAGE 12/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50



(1)

donde

X es un átomo de oxigeno o de azufre;

R1 es un radical alcoxi C_1-C_4 o trifluorometilo;

R2 es un radical alquilo C_1 - C_6; cicloalquilo C_3- C_6 saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxigeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo C_1 - C_3 substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido

PAGE 13/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

por un radical heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 o 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente aceptables.

En la presente invención, el término "alcoxi" C_1 - C_4 representa un radical OR_3 en el que R_3 es una cadena carbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

El término "alquilo" representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo" C_1 - C_6 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" C_3- C_6 saturado representa un anillo de 3 a 6 átomos de carbono saturado, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo" representa un anillo de 3 a 6 átomos entre los que figura un heteroátomo tal como un átomo de oxigeno o un átomo de azufre, tal como por ejemplo un radical 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, o ún átomo de nitrógeno N-substituido o no substituido, tal como por ejemplo 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo,

PAGE 14/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo.

El término "arilo" representa un radical fenilo no substituido o substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi, como por ejemplo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

El término "arilalquilo" representa una cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono y que está substituido por un radical arilo, definido anteriormente como término "arilo", y que incluyen substituyentes tales como fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, así como otros radicales en los que el anillo aromático está substituido por grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

El término "heteroarilo" representa un anillo heteroaromático substituido o no substituido de 5 ó 6 miembros o sistemas heteroaromáticos fusionados substituidos

PAGE 15/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

o no substituidos de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxigeno o azufre, siendo los substituyentes grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi, como por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo , 5-metil-2-tienilo , 3-metoxi-2-tienilo , 3-cloro-2-tienilo , 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 3-cloro-2-benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, quinolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término "heteroarilalquilo" representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y que está substituido por un radical heteroarilo, definido anteriormente como término "heteroarilo", y que incluyen substituyentes tales como 2-tienilmetilo, 2-benzo[b]tienilmetilo y 3-(4-cloropirazolil)propilo.

Los nuevos compuestos de fórmula general (1) pueden poseer un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden ser preparados como isómeros ópticos o racematos. Los racematos de los compuestos (1) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía quiral o por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras. Asimismo, también pueden obtenerse por síntesis asimétrica utilizando precursores quirales.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (1), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos

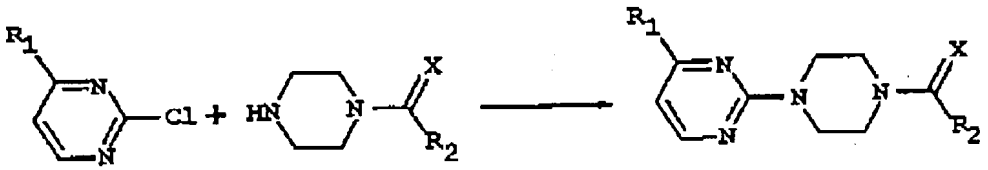
PAGE 16/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

orgánicos tales como el ácido p-toluensulfónico o metansulfónico.

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la cual X es un átomo de oxigeno y R_1 y R_2 tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según los métodos A o B que se indican a continuación:

MÉTODO A:

Los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar por reacción del derivado de cloropirimidina (3), donde R. tiene el significado indicado anteriormente, con un derivado de piperazina de fórmula general (4)



(3) (4) (1)

fórmula en la cual X y R_2 tienen el significado indicado anteriormente.

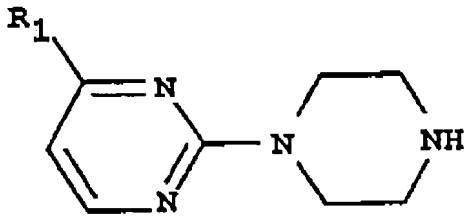
La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico tal como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de substitución nucleofílica aromática. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida

PAGE 17/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

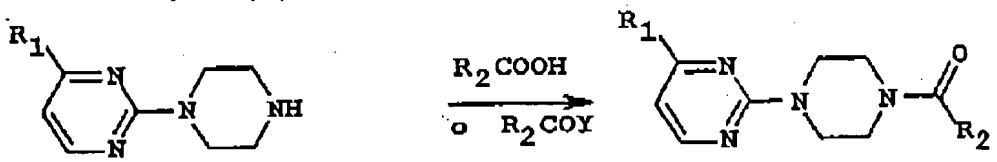
MÉTODO B:

Por reacción de la amina de fórmula (5):



(5)

en la que R1 tiene el significado indicado anteriormente con un ácido carboxílico de fórmula general R_2COOH (6), en la cual R2 tiene el significado indicado anteriormente, o bien con una sal de este mismo ácido o también con un derivado reactivo R_2COY (7).



(5) (1)

Ejemplos de sales incluyen sales de metales alcalinos como la sal sódica y la sal potásica, sales alcalinotérreas como la sal cálcica y la sal magnésica, la sal amónica, y sales de bases orgánicas como trietilamina, trimetilamina, piridina y picolina.

PAGE 18/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Ejemplos de derivados reactivos de fórmula general R_2COY (7) en la que Y es un átomo de halógeno preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo azido ($-N_3$), un grupo 1-imidazolilo, un grupo $O-CO-R_4$, pudiendo R_4 ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo, preferentemente substituidos por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo OR_5 donde R_5 representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo o N-succinimida. Asimismo, en lugar de utilizar los derivados reactivos mencionados citados anteriormente, los compuestos de fórmula general (1) pueden prepararse directamente por reacción de la amina (5) con el ácido carboxílico de fórmula general R_2COOH (7), prefiriendo en este caso que la reacción proceda en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los ácidos de fórmula general (7) y la amina de fórmula (5) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina

PAGE 19/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

MÉTODO C:

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la cual X es un átomo de azufre y R_1 y R_2 tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según el método siguiente:

Por tratamiento de un compuesto de fórmula general (1), en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado anteriormente y en la que X es un átomo de oxigeno, con el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenol) -1,3,2,4-ditiadifosfaetano-2,4-disulfuro) o con pentasulfuro de fósforo, se obtienen las tioamidas correspondientes en la que X es un átomo de azufre:



La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, heptano, piridina o tetrahidrofurano. La reacción se mantiene en agitación a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un perído comprendido entre una hora y veinticuatro horas, siendo preferible efectuar la reacción a 80ºC y durante un periodo

PAGE 20/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

comprendido entre una hora y dieciséis horas.

MÉTODO D:

Las sales de los compuestos de fórmula general (1) se preparan por reacción con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con un ácido orgánico tal como el ácido p-toluensulfónico o metansulfónico en el seno de un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización las sales correspondientes.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (1) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre, particularmente, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, hipnótica y anestésica general.

En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención.

Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple titulo de ilustración, no deben de ningún modo

PAGE 21/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

limitar la extensión de la invención.

MÉTODO A:

Ejemplo 1. Preparación de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxi-pirimidina.

Una solución de 1,0 g (6,92 mmol) de 2-cloro-4-metoxipirimidina, 1,49 g (8,30 mmol) de 1-(2-furilcarbonil)piperazina y 1,39 g (13,84 mmol) de trietilamina en 20 mL de n-butanol se mantiene a reflujo suave durante una noche. Se evapora el disolvente a presión educida y el crudo resultante se diluye en cloroformo y se lava con agua. La fase orgánica se seca con SO_4Na_2 y se evapora a sequedad obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 70:30 rindiendo un aceite que solidifica en reposo. El sólido se suspende en éter de petróleo obteniéndose 1,4 g (4,86 mmol) de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina. p.f.= 85-86ºC.

MÉTODO B:

Ejemplo 3. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazin pirimidina

Una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 1 mL (7,18 mmol) de trietilamina en 30 mL de CH_2Cl_2 se enfría a 0º C y se le adicionan lentamente 0,76 g (5,18 mmol) de cloruro de 2-tienilcarbonilo. La solución se mantiene a 0º C durante una hora y se deja subir a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con H_2O, se seca con SO_4Na_2 y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se

PAGE 22/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

disuelve en éter etílico cristalizando 1,0 g (3,28 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina. p.f.= 71-73ºC

Ejemplo 12. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) -1-piperazinnil]pirimidina.

A una solución de 1,0 g (7,81 mmol) del ácido 3-tienilcarboxílico y 1 mL (7,86 mmol) de trietilamina en 30 mL de CH_2Cl_2 enfriada a 0º C se le adiciona 0,84 g (7,81 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0° C durante 20 minutos y se le adiciona 1,5 g (7,81 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil) pirimidina disueltos en 10 mL de CH_2Cl_2. Se deja subir a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 2 horas y la fase orgánica se lava con H20, se seca con SO_4Na_2 y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata con éter etílico rindiendo un sólido que se recristaliza de etanol/H_2O obteniéndose 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) 1-piperazinil]pirimidina. p.f.= 90-92ºC.

Ejemplo 20. Preparación de 2-[4-(2-indolilcarbonil) -1-pinerazinil1-4-metoxipirimidina.

A una solución de 0,83 g (5,15 mmol) del ácido indol-2-carboxílico en 15 mL de THF seco se le añaden 0,83 g (5,15 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 30 minutos se le añade una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida y se le adiciona H_2O, formándose un precipitado qué se filtra y seca, rindiendo 1,7 g (5,04 mmol) de 2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil] 4-metoxipirimidina. p.f.= 202-203º C.

PAGE 23/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

MÉTODO C:

Ejemplo 54. Preparación de 4-metoxi-2- (4-tiobenzoil-1-piperazinil) pirimidina.

Se disuelven 0,56 g (1,9 mmol) de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina en 25 mL de tolueno seco, se le adicionan 0,46 g (1,14 mmol) del reactivo de Lawesson (2,4-bis (4-metoxifenil) -1,3,2,4-ditiadifosfaetano -2,4-disulfuro) y la mezcla se calienta a 80-90ºC durante 16 horas. Se adiciona éter etílico, se lava con H_2O básica y el extracto orgánico se seca con SO_4Na_2 y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se cristaliza con éter etílico-éter de petróleo obteniéndose 160 mg (0,5 mmol) de 2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina. p.f.= 125-129ºC.

MÉTODO D:

Ejemplo 2. Preparación del clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,47 mmol). de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina en acetato de etilo y se le adicionan unas gotas de solución de éter etílico/ácido clorhídrico obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,07 9 (3,29 mmol) del clorhidrato de 2- [4-(2-furilcarbonil) -1-piperazinil] -4-metoxipirimidina. p.f.= 162-164ºC.

Ejemplo 4. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,29 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina en acetona y

PAGE 24/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

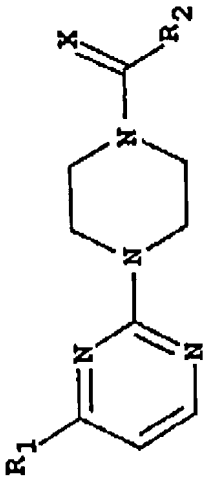
se le adicionan unas gotas de solución de etanol/ácido clorhídrico, obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,05 g (3,08 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina. p.f.= 143-145ºC.

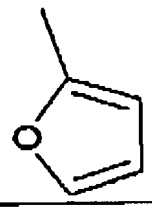
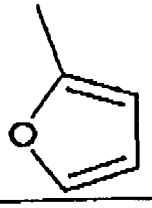
Ejemplo 13. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

Se disuelven 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina en etanol, se le adiciona unas gotas de etanol/HCl y éter etílico formándose un precipitado que se filtra y seca, obteniéndose 0,6 g (1,76 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) -1-piperazinil] pirimidina. p.f.= 154-156ºC.

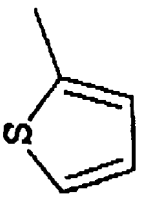
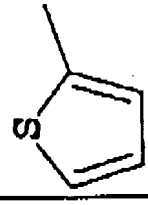
PAGE 25/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

TABLA 1

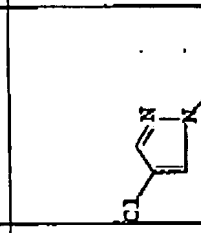


Ej.	R_1	R_2	X	Base o Sal	Método	p.f.(°C)	^{1}HRMN (MHz)(Disolvente)-	IR, cm^{-1}
1	CH_3O-		O	base	A	85-86	(300 MHz) (CDCl3) 3,90(singlete ancho, 1H), 6,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=3,5 J=3,5 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,51 (singlete ancho, 1H) 8,07 (d, J=5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1623,1598, 1583,1561, 1502,1439, 1264,1025.
2	CH_3O-		O	HCl_2	D	162-164	(300 MHz)(DMSO-d_6) 3,83 (m,4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (d, J=6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1642, 1605, 1483, 1262.

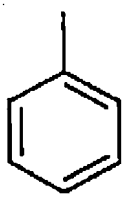
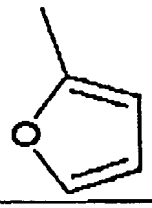
PAGE 26/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

3	CH_3O-		O	base	B	71-73	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,83 (m, 4H), 3,89 (a.c., 7H, (-= 3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=5,1 Hz, J'=3,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1598, 1561, 1432, 1257, 989.
4	CH_3O-		O	HCl	D	143-145	(300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,2 Hz, 1H). 8,15 (d, J=6,5 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1637, 1614, 1597, 1484, 1437, 1409, 1210.

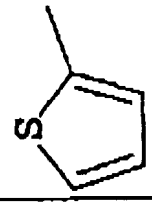
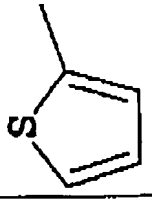
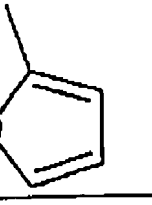
PAGE 27/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

5	CH_3O-	CH_3	O	base	A	119-120	(300 MHz) ($CDCl_3$) 2,15 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1654, 1595, 1561, 1423, 1345, 1249, 988.
6	CH_3O-		O	base	B	aceite	(300 MHz) ($CDCl_3$) 2,21 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,45 (m, 2h) 3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).	(film) 1644, 1651, 1470, 1588, 1339.
7	CH_3O-		O	HCl	D	148-149	(300 MHz) (DMSO-d_6) 1,98 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,33 (y, J=7,0 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,95 (s,3H), 4,10 (t, J=6,9 Hz, 2H), 6,36 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1610, 1484, 1437, 1353, 1270, 1216.

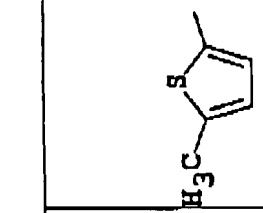
PAGE 28/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

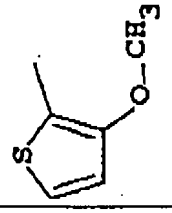
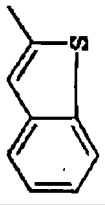
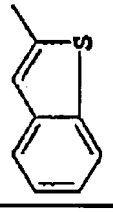
8	CH_3O-		O	base	B	99-102	(300 MHz) (CDCl3) 3,52 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H)	(KBr) 1625, 1606, 1597, 1558, 1461, 1428, 1266, 988.
9	CH_3O-		O	base	B	76-78	(300 MHz) (CDCl3) 0,80 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,68-3,92 (a.c. 11H, (·= 3,89, s)), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H) 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1638, 1589, 1567, 1470, 1444 1335, 1235, 1225.
10	CF_3-		O	base	A	112-113	(300 MHz) (CDCl3) 3,84-4,00 (a.c., 8H), 6,51 (dd, J= 3,5 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J=, 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 3,5 Hz, J'= 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 1,7 Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(KBr) 1620, 1592, 1509, 1332, 1268, 1138.

PAGE 29/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

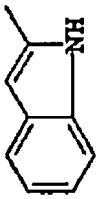
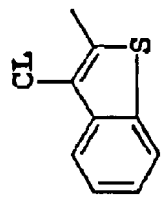
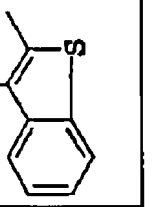
11	CF_3-		O	base	B	136-137	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,86 (a.c., 4H), 3,96 (a.c., 4H), 6,82 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 3,7 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(KBr) 1594, 1521, 1430, 1336, 1262, 1151.
12	CH_3O-		O	base	B	90-92	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,72 (m, 4H), 3,80-3,96 (a.c., 7H, (-= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,56 (singlete ancho, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1595, 1582, 1561.
13	CH_3O-		O	HCl	D	154-156	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,66 (m, 4H), 3,87-3,92 (s, 3H), 6,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,63 (singlete ancho, 1H), 7,85 (singlete ancho, 1H), 8,14 (d, J= 6,1 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1642, 1617, 1598.

PAGE 30/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

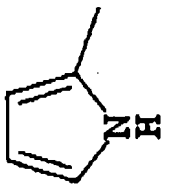
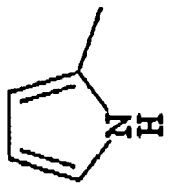
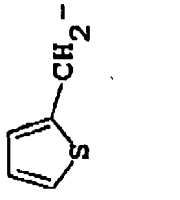
14	CH_3O-		O	base	B	90-92	(300 MHz) (CDCl$_3$) 2,51 (s, 3H), 3,79-3,93 (a.c., 11H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,15 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1625, 1590, 1562, 1510, 1471, 1414, 1261.
15	CH_3O-		O	HCl	D	115-119	(300 MHz) (CDCl$_3$) 2,46 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 6,84 (m, J= 3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,4 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1615, 1602,1488, 1412, 1260.
16	CH_3O-		O	base	B	90-101	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,69 (a.c., 4H), 3,85-3,93 (a.c., 10H, (·= 3,90, dos singletes)), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1594,1656.

17	CH_3O-		O	HCl	D	162-165	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,60 (a.c., 4H), 3,82-3,90 (a.c., 7H, (*= 3,88, s)), 3,94 (s, 3H), 6,33 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1610, 1479, 1442, 1406.
18	CH_3O-		O	base	B	173-174	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,86 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,42 (a.c., 2H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (a.c., 2H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1604, 1589, 1559, 1459, 1259, 991.
19	CH_3O-		O	HCl	D	155-156	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,84 (m, 4H), 3,89-3,97 (a.c., 7H, (*= 3,93, s)), 6,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha) 1644, 1611, 1487.

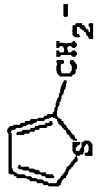
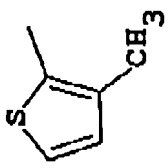
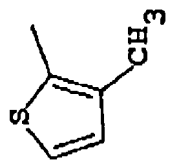
PAGE 32/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

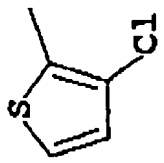
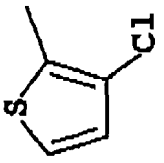
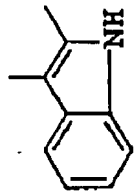
20	CH_3O-		O	base	B	202-203	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,92 (s, 3H), 3,93-4,10 (a.c., 8H), 6,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9, 42 (singlete ancho, 1H).	(KBr) 3260, 1605, 1571, 1336, 1578, 1438, 1251.
21	CH_3O-		O	base	B	175-176	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,59 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (m, 6H), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,50 (a.c., 2H), 7,86 (a.c., 2H) 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1638, 1588, 1263, 1564.
22	CH_3O-		O	HCl	D	164-165	(300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,45-4,00 (a.c., 1 2200 (banda ancha), 1H, (·= 3,91, s)), 6,31 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,60 (a.c., 2H), 7,88 (m, 1H), 8,12-8,18 (a.c., 2H, (·=8,15, d, J=6,4 Hz)).	(KBr) 2800-1640, 1629, 1625, 1609, 1418, 1219.

PAGE 33/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

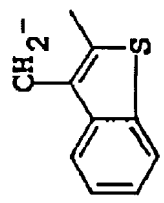
23	CH_3O-		O base	B	142-143	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,90 (s, 3H), 3,92 (a.c., 8H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 8,07 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,87 (m, 1H).	(KBr) 3258, 1586, 1566, 1467, 1433.
24	CH_3O-		O HCl	D	180-182 (dec)	(300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,86 (a.c., 4H), 3,94 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,13 (m, 1H), 6,41 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 11,52 (m, 1H).	(KBr) 3162, 2800-2200 (banda ancha), 1630, 1605, 1487, 1428.
25	CH_3O-		O base	B	69-71	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,57 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1634, 1561 1440, 1337, 1236.

PAGE 34/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

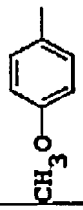
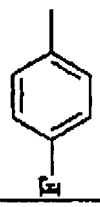
26	CH_3O-		O	HCl	D	172-175	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,63 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,38 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,39 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1667, 1636, 1606, 1411, 1216, 1208.
27	CH_3O-		O	base	B	87-89	(300 MHz) ($CDCl_3$) 2,29 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 5,0 Hz, 1H) 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1B).	(KBr) 1634, 1567, 1586, 1453, 1468, 1260.
28	CH_3O-		O	HCl	D	144-146	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,62 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,37 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1617, 1604, 1486, 1427, 1413, 1258.

29	CH_3O-		O	base	B	86-88	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,55-3,85 (a.c., 4H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1622, 1587, 1561, 1509.
30	CH_3O-		O	HCl	D	144-147	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,50-3,70 (a.c., 4H), 3,87 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,31 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,2 Hz, 1H)	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1608, 1481, 1443, 1407.
31	CH_3O-		O	base	B	229-231	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,80 (m, 4H), 3,84-3,93 (a.c., 7H, (·= 1559, 1467, 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,96 (singlete ancho, 1H).	(KBr) 3181, 1610, 1590, 1339, 998.

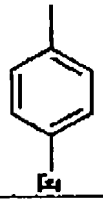
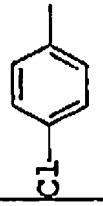
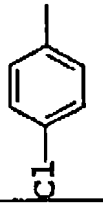
PAGE 36/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

32	CH_3O-		O	base	B	135-137	(300 MHz) (CDCl3) 3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,78 (a.c., 4H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1619, 1590, 1561, 1553, 1454, 990.
33	CH_3O-		O	base	B	99-100	(300 MHz) (CDCl3) 3,81 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1610, 1594, 1584, 1561, 1442, 1258.
34	CH_3O-		O	HCl	D	159-162	(300 MHz) (DMSO-d6) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,35 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 4,0 Hz, 1H) 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1639, 1613, 1592, 1436.

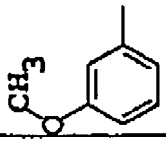
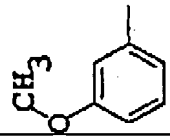
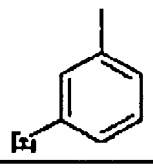
PAGE 37/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

35	CH_3O-		O	base	B	127-129	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,58-3,96 (a.c., 14H, (-=3,84, s, y -=3,87,s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,92 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 7,41 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1587, 1562, 1433, 1252.
36	CH_3O-		O	HCl	D	162-164	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,76-3,88 (a.c., 7H, -= 3,85, s)), 3,93-4,36 (a.c., 7H, (-= 4,07,)), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1631, 1615, 1484, 1428, 1413, 1260, 1244.
37	CH_3O-		O	base	B	123-126	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,37-4,03 (a.c., 11H, (-= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 m, J= 8,8 Hz, 2H), 7,46 (m, J= 8,8 Hz, J'= 5,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1631, 1584, 1565, 1428, 1340, 1249.

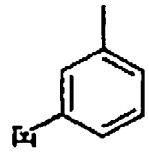
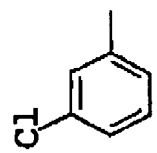
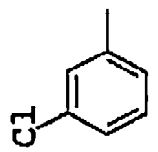
HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

38	CH_3O-		O	HCl	D	152-156	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,80 (m, 4H), 3,98-4,28 (a.c., 7H, (-O-CH$_2$-CH$_2$-O-) y N-CH$_2$-), 4,07, s)), 6,31 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J= 8,6 Hz, J'= 5,3 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1630 (banda intensa), 1485, 1439, 1415, 1355, 1266, 1005.
39	CH_3O-		O	base	B	143-144	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,01 (a.c., 9H, (-O-CH$_2$-CH$_2$-O-) y N-CH$_3$), 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,40 (sistema AB, J= 8,7 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1580, 1558, 1470, 1439, 1262.
40	CH_3O-		O	HCl	D	166-168	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,80 (m, 4H), 3,97-4,38 (a.c., 7H, (-O-CH$_2$-CH$_2$-O-) y N-CH$_2$-), 4,09, s)), 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,37 y 7,43 (sistema AB, J= 8,6 Hz, 4H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1631, 1609, 1492, 1431, 1420, 1359, 1262.

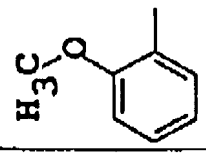
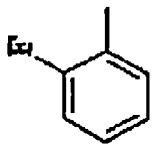
PAGE 39/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

41	CH_3O-		O	base	B	78-81	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 12H,(·= 3,83, s y ·= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,99 (a.c., 3H), 7,33 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1584, 1562, 1430, 1338, 1236.
42	CH_3O-		O	HCl	D	158-161	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,61-4,38 (a.c., 14H, (·= 3,83, s y ·= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,96 (a.c., 3H), 7,34 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 8,10(d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha) 1636, 1605, 1490 1418, 1270.
43	CH_3O-		O	base	B	106-107	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,49 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,19 (a.c., 3H), 7,41 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1639, 1582, 1593, 1459, 1439 1342.

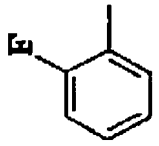
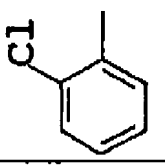
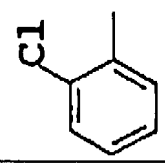
PAGE 40/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

44	CH_3O-		O	HCl	D	153-156	(300 MHz) (CDCl3) 3,56-4,43 (a.c., 11H, (·= 4,09, s)), 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,18 (a.c., 3H), 7,43 (m, 1H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H). (KBr) 2800-220 (banda ancha) 1639, 1610, 1489 1415, 1288, 1266.
45	CH_3O-		O	base	B	94-96	(300 MHz) (CDCl3) 3,49 (m, 2H), 3,70-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,45 (a.c., 4H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 1645, 1593, 1561, 1433, 1256.
46	CH_3O-		O	HCl	D	166-170	(300 MHz) (CDCl3) 3,60-3,97 (a.c., 4H), 3,98-4,37 (a.c., 7H, (·= 4,08, s)), 6,31 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,42 (a.c., 3H), 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1632, 1611, 1597, 1488, 1414, 1286.

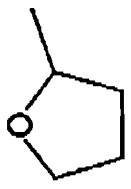
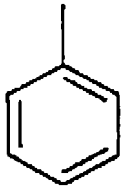
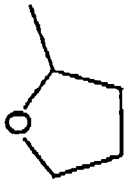
PAGE 41/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

47	CH_3O-		O	base	B	113-115	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,33 (m, 2H), 3,72-3,99 (a.c., 12H, (·= 3,84, s y ·= 3,88, s)), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1619, 1584, 1562, 1241.
48	CH_3O-		O	HCl	D	163-164	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,51 (m, 2H), 3,75-4,33 (a.c., 12 H, (·= 3,85, s y ·= 4,09, s)), 6,28 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1628, 1611, 1490, 1261.
49	CH_3O-		O	base	B	102-103	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,40 (banda ancha, 2H), 3,77-3,98 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1641, 1595, 1561, 1466.

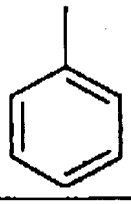
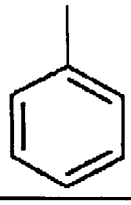
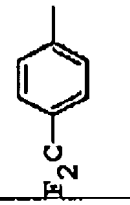
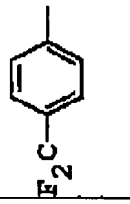
PAGE 42/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

50	CH_3O-		O	HCl	D	148-152	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,58 (banda ancha, 2H), 3,82-4,39 (banda ancha), (a.c., 9H, (*= 4,08, s)), 6,31 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 7,44 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1612, 1490, 1430, 1418, 1287, 1260.
51	CH_3O-		O	base	B	112-115	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,32 (m, 2H), 3,71-4,00 (a.c., 9H, (*= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,46 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1640, 1593, 1561.
52	CH_3O-		O	HCl	D	152-154	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,40 (a.c., 9H, (*= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,25-7,48 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1609, 1431, 1288, 1258.

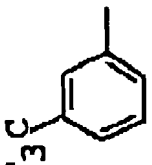
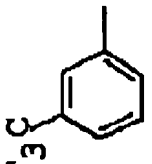
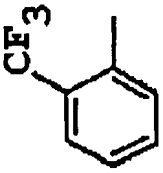
PAGE 43/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

53	CH_3O-		O	base	B	90-91	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,82-2,13 (a.c., 3H), 2,31 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,67-3,82 (a.c., 4H), 3,82-3,98 (a.c., 7H, ('= 3,87, s)), 4,63 (dd, J= 7,4 Hz, J'= 5,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H)	(KBr) 1653, 1596, 1586, 1564, 1505, 1239, 987.
54	CH_3O-		S	base	C	125-129	(300 Mhz) ($CDCl_3$) 3,68 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,41 (a.c., 5H), 8,08 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1589, 1561, 1470, 1233.
55	CH_3O-		O	HCl	D	149-151	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,84-2,14 (a.c., 3H), 2,30 (m, 1H), 3,41-4,53 (a.c., 13H, ('=4,06, s)), 4,57 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1609, 1491, 1241, 1217.

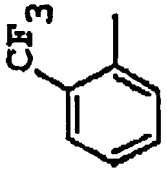
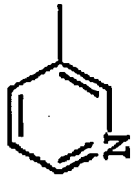
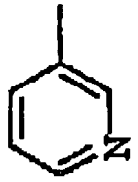
PAGE 44/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

56	CH_3O-		S	HCl	D	151-154	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,87 (banda ancha, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,22 (banda ancha, 4H), 4,53 (banda ancha, 2H), 6,33 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,44 (a.c., 5H), 8,12 (d, J= 6,2 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1637, 1604, 1494, 1212.
57	CH_3O-		O	HCl	D	136-138	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,61-4,37 (a.c., 11H, (*= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 5H), 8,10 (d, J= 7,2 Hz, 1H),	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1637, 1629, 1611, 1488, 1265.
58	CH_3O-		O	base	B	123-126	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,45 (m, 2H), 3,74-3,99 (a.c., 9H, (*= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,56 y 7,71 (sistema AB, J= 8,0 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1613, 1561, 1327, 1211.
59	CH_3O-		O	HCl	D	140-143	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,57-4,29 (a.c., 11H, (*= 4,08, s)), 7,31 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1611, 1491, 1327, 1264.

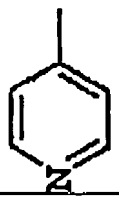
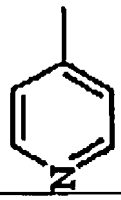
PAGE 45/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

60	CH_3O-		O	base	B	aceite	(300 MHz) (CDCl3) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,53-7,78 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(film) 1643, 1587, 1567, 1332.
61	CH_3O-		O	HCl	D	177-179	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,55-4,40 (a.c., 11H, (·= 4,08, s)), 6,32 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,11 (d, J= 7,1 Hz ,1H)	(KBr) 2800-2200(banda ancha), 1637, 1611, 1490, 1333, 1322, 1264.
62	CH_3O-		O	base	B	93-97	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,24 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,82-3,96 (a.c., 7H, (·= 3,87, s)), 5,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1641, 1587, 1569, 1436, 1341, 1314, 1251.

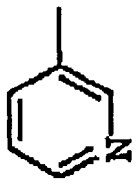
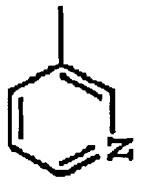
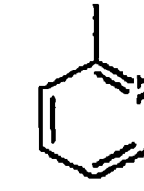
PAGE 46/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

63	CH_3O-		O	HCl	D	155-158	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,42 (singlete ancho, 2H), 3,70-4,43 (a.c., 9H, (·= 4,07, s)), 6,30 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 7,1 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1645, 1604, 1486, 1317, 1126.
64	CH_3O-		O	base	B	102-105	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,51 (m, 2H), 3,69-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,39(dd, J= 7,7 Hz, J'= 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,70 (m, 2H). (KBr) 1623, 1589, 1566, 1439.
65	CH_3O-		O	2HCl	D	148-151	(300 MHz) (DMSO-d_6) 3,66-4,42 (a.c., 11H, (·= 3,92,s)), 6,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 7,9 Hz, J'= 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1609, 1493, 1442,1268.

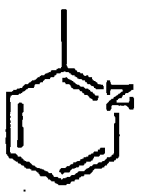
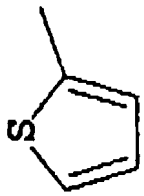
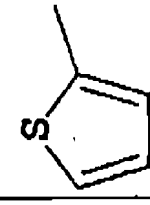
PAGE 47/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

66	CH_3O-		0	base	B	149-152	(300 MHz)(CDCl$_3$) 3,43 (m, 2H), 3,7-53,98 (a.c., 9H, (-= 3,88,s)), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,73 (m, 2H).	(KBr) 1638, 1589, 1561, 1340.
67	CH_3O-		0	2HCl	D	157-161	(300 MHz)(DMSO-d$_6$) 3,42 (m, 2H), 3,73-4,05 (a.c., 9H, (-= 3,94, s)), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 8,96 (d, J= 5,5 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1634, 1610, 1488, 1415, 1356, 1287, 1265.
68	CH_3O-		0	base	B	127-131	(300 MHz)(CDCl$_3$) 3,68(m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H),8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1691, 1599, 1556, 1430, 1418, 1241, 988.
69	CH_3O-		0	HCl	D	160-163	(300 MHz)(DMSO-d$_6$) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1733, 1639, 1612, 1490, 1416.

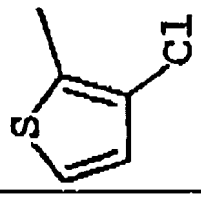
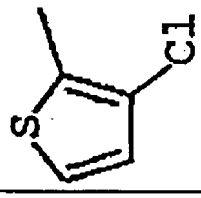
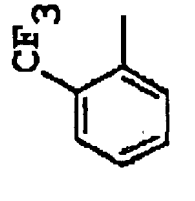
PAGE 48/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

70	CF_3-		O	base	B	125-126	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,41-4,15 (a.c., 8H), 6,84 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J= 7,9 Hz, J'= 4,8 Hz, J"= 0,9 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J= 7,9 Hz, J'= 2,1 Hz, J"= 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H). (KBr) 1631, 1593, 1502, 1434, 1331, 1257, 1158.
71	CF_3-		O	HCl	D	149-154	(300 MHz) (DMSO-d$_6$, TFA) 3,46 (m, 2H), 3,67-4,03 (a.c., 6H), 7,03 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1634, 1595, 1524, 1435, 1338, 1273, 1186, 981.
72	CH_3O-		O	base	B	108-111	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,69 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H). (KBr) 1623, 1585, 1595, 1473, 1565, 1263.

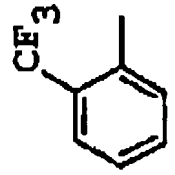
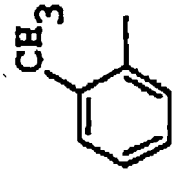
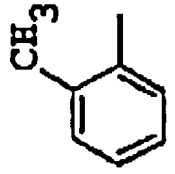
PAGE 49/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

73	CH_3O-		O	2HCl	D	157-161	(300 MHz) (DMSO-d_6, TFA) 3,67 (banda ancha), 3,79-4,07 (a.c., 9H, (*= 3,99, s)), 6,48 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,19 (d, J= 6,5 Hz, 1 H), 8,68 (d, J= 4,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1650, 1606, 1495, 1444, 1265.
74	C_2H_5O-		O	base	B	97-99	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,37 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,77-3,93 (a.c., 8H), 4,33 (q, J= 7,1 Hz 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H) 7,33 (d, J= 3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1605, 1560, 1438, 1258, 1237.
75	C_2H_5O-		O	HCl	D	138-139	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,80-4,40 (a.c., 8H), 4,50 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 4,9 Hz, J'= 3,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 3,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1609, 1434, 1257, 994.

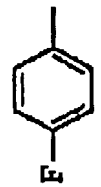
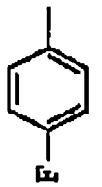
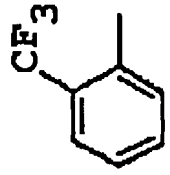
PAGE 50/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

76	C_2H_5O-		O	base	B	91-94	(300 MHz) (CDCl$_3$) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,45-3,97 (a.c., 8H), 4,32 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 6,93 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1625, 1558, 1436, 1255.
77	C_2H_5O-		O	HCl	D	167-169	(300 MHz) (CDCl$_3$) 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,81 (banda ancha, 4H), 3,93-4,42 (a.c., 4H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1639, 1617, 1604, 1460, 1440, 1292, 1260, 1203.
78	C_2H_5O-		O	base	B	99-101	(300 MHz) (CDCl$_3$) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H) 3,23 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,88 (a.c., 4H) 4,31 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz 1H), 7,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H) 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1582, 1437, 1258.

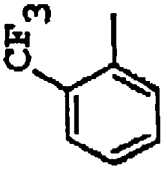
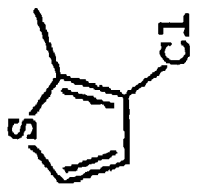
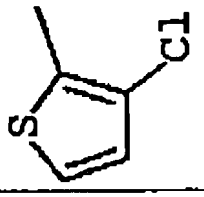
PAGE 51/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

79	C_2H_5O-		O	HCl	D	146-148	(300 MHz) (CDCl$_3$) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,42 (banda ancha, 2H), 3,68-4,41 (a.c., 6H), 4,50 (m, 2H), 6,27 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,7 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1602, 1437, 1320, 1259.
80	CH_3O-		O	base	B	70-73	(300 MHz) (CDCl$_3$) 2,33 (s, 3H), 3,30 (banda ancha, 2H), 3,74 (banda ancha, 2H), 3,83-398 (a.c., 7H, (-= 3,87, s)), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H, 7,15-7,34 (m, 4H), 8,05 (d, J= 5,5 Hz, 1H). (KBr) 1621, 1598, 1559, 1430, 1263.
81	CH_3O-		O	HCl	D	151-153	(300 MHz) (CDCl$_3$) 2,30 (s, 3H), 3,48, (banda ancha, 2H), 3,90-4,35 (a.c., 9H, (-= 4,08,s)), 6,29 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,13-7,32 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,0 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1630, 1610, 1491, 1415, 1263.

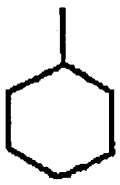
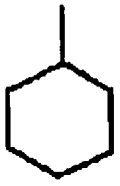
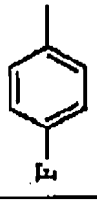
PAGE 52/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

B2	$(CH_3)_2CHO-$		O base	B	112-115	(300 MHz) (CDCl3) 1,31 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,40-4,00 (a.c., 8H), 5,24 (h, J= 6,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,46 (m, J'= 5,4 Hz, 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1632, 1583, 1557, 1450, 1236.
B3	$(CH_3)_2CHO-$		O HCl	D	163-166	(300 MHz) (CDCl3) 1,41 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,65-4,40 (a.c., 8H), 5,39 (m, 1H), 6,22 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,07 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1608, 1458, 1432, 1259.
B4	$(CH_3)_2CHO-$		O base	B	---	(300 MHz) (CDCl3) 1,29 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 5,24 (h, J= 6,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1651, 1581, 1563, 1317.

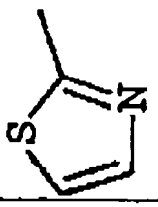
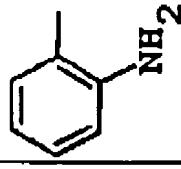
HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

85	$(CH_3)_2CHO-$		O	HCl	D	159-161	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,42 (d, J= 5,6 Hz, 61-1), 3,43 (banda ancho, 2H), 3,67-4,44 (a.c., 6H), 5,40 (m, 1H), 6,22 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,9 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1604, 1473, 1317, 1122.
86	$(CH_3)_2CHO-$		O	base	B	68-70	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,33 (d, J= 6,1 Hz, 6H), 3,40-4,07 (a.c., 8H), 5,26 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 1631, 1583, 1557, 1445.
87	$(CH_3)_2CHO-$		O	HCl	D	148-150	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,42 (d, J= 6,1 Hz, 6H), 3,66-4,44 (a.c., 8H), 5,39 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1612, 1462, 1446, 1313, 1282, 1250.

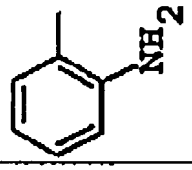
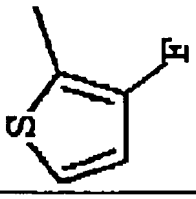
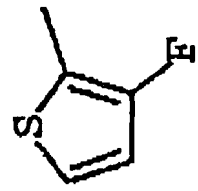
PAGE 54/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

88	CH_3O-		O base	B	109-111	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,28 (m, 3H), 1,46-1,89 (a.c., 7H), 2,50 (tt, J= 11,2 Hz, J'= 3,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1629, 1591, 1556, 1339, 1239, 992.
89	CH_3O-		O HCl	D	121-124	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,27 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,75 (a.c., 5H), 2,47 (m, 1H), 3,75 (singlete ancho, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,30 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1604, 1632, 1487, 1431, 1212.
90	C_2H_5O-		O base	B	136-138	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1,37 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,38-4,00 (a.c., 8H), 4,32 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,01, (d, J= 5,7 Hz), 7,12 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1616, 1590, 1557, 1432.

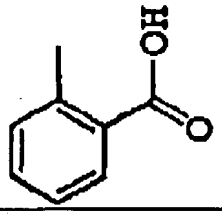
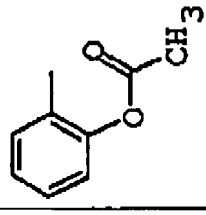
PAGE 55/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

91	C_2H_5O-		O	HCl	D	155-157	(300 MHz) (CDCl$_3$) 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,67-4,38 (a.c., 8H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28(d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1606, 1458, 1436, 1258.
92	CH_3O-		O	base	B	106-108	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,85-3,99 (a.c., 9H, (·= 3,90, s)), 4,50 (m, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H). (KBr) 1596, 1565, 1442, 1004.
93	CH_3O-		O	base	B	145-147	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,70 (banda ancha, 4H), 3,83-3,90 (a.c., 7H, (·= 3,88, s)), 4,35 (s, 2H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). (KBr) 3444, 3323, 1617, 1586, 1566, 1498, 1467, 1260.

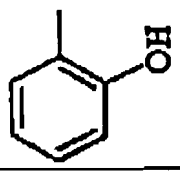
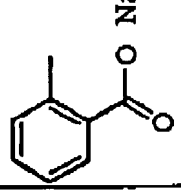
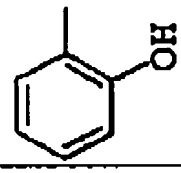
PAGE 56/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

94	CH_3O-		O	2HCl	D	155-157	(300 MHz) (DMSO-d_3) 3,61 (banda ancha, 4H), 3,94 (s, 7H), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H). (KBr) 3700-2200 (banda ancha), 1614, 1493, 1439, 1257.
95	CH_3O-		O	base	B	aceite	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,73 (banda ancha, 4H), 3,86-3,99 (a.c., 7H, (* 3,89, s)), 6,03 (d, I= 5,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 5,4 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (film) 1626, 1586, 1469, 1443.
96	CH_3O-		O	HCl	D	156-157	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3,86 (singlete ancho, 4H), 4,08 (s, 5H), 4,23-4,45 (m, 2H), 6,31 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,80(d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 5,5 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 6,9 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1618, 1482, 1413, 1262, 995.

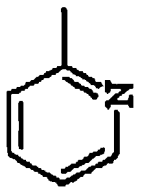
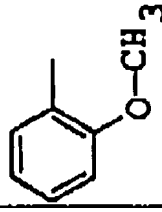
PAGE 57/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

97	CH_3O-		0	---	B	186-188	(300 MHz) (CDCl3) 3,25 (m, 2H), 3,65-3,99 (a.c., 9H, (-= 3,86, s)), 6,02 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H). (KBr) 3600-2500 (banda ancha), 1711, 1583, 1444, 1342, 1266.
98	CH_3O-		0	base	B	139-142	(300 MHz) (CDCl3) 2,27 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,74-3,94 (a.c., 9H, (-= 3,87, s)), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,18 (-, J= 8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 1764, 1637, 1566, 1429, 1338, 1259, 1194.

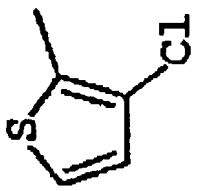
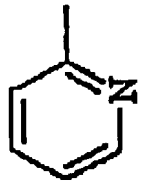
PAGE 58/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

99	CH_3O-		O base	B	186-188	(300 MHz) (CDCl$_3$) 3,80 (m, 4H), 3,86-3,95 (a.c., 7H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 8,06 7,35 (m, 1H), (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1566, 1443, 1335, 1229.
100	CH_3O-		O ---	D	---	(300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,06 (m, 2H), 3,38-3,72 (a.c., 4H), 3,79 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 6,04 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,4 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1588, 1563, 1382.
101	CH_3O-		O HCl	D	158-159	(300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,34 (m, 2H), 3,62-4,01 (a.c., 9H, (·= 3,93, s)), 6,36 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 8,13 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1622, 1493, 1361, 1289, 1211.

PAGE 59/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

102	CH_3O-		O HCl	D	151-153	(300 MHz) (CDCl3) 3,93 (singlete ancho, 4H), 4,00-4,40 (a.c., 7H, J= 6,8 Hz, 1H), 4,07, s)), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,72 (doblete ancho, J= 7,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J= 7,6 Hz, J'= 1,7 Hz, Hz), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 5,0 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1616, 1486, 1413, 1311, 1212.
103	CH_3O-		O NO_3H	D	137-139	(300 MHz) (CDCl3) 3,31-3,64 (a.c., 2H), 3,70-4,24 (a.c., 12H, J= 4,08, s) 3,85, s) (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1646, 1485, 1281, 1000, 750.

PAGE 60/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

104	CH_3O-		O	NO_3H	D	129-131	(300 MHz) (CDCl3) 3,81 (banda ancha, 4H), 4,02 (banda ancha, 4H), 4,08 (s, 3H), 6,33 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 7,0 Hz, 1H). (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1643,1486, 1411,1258, 077.
105	CH_3CH_2O-		O	base	B	87-90	(300 MHz) (CDCl3) 1,36 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,78-3,99 (a.c., 6H), 4,33 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,69 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 7,9 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 4,8 Hz, 1H). (KBr) 1634, 1578, 1557, 1447, 1237, 1000.

PAGE 61/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Actividad hipnótica en ratón

Se ha estudiado la actividad hipnótica de los productos objeto de la invención determinando su capacidad de potenciación del tiempo de sueño inducido por barbital, de acuerdo con una modificación del método descrito por David Sudgen (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1983, 227, 3).

Después de quince minutos de la administración de barbital (150 mg/Kg, i.v.), los ratones se trataron con el producto en estudio a una dosis inicial de 100 mg/Kg (i.p.). De los productos más activos se determinó la dosis eficaz 50 (DE_{50}). En la Tabla 2 se muestran los resultados de algunos de los productos objeto de esta invención tomando el meprobamato como patrón de referencia.

Tabla 2.- Potenciación de la hipnosis inducida por barbital

Ejemplo	% Actividad (hipnosis) Dosis 100 mg/kg	DE50 (mg /kg)
2	93	14.4
4	100	8.7
8	97	9.7
9	67	28.1
10	74	11.6
11	89	10.5
13	77	41.3
15	86	8.2
17	56	84.2
18	82	27.3
22	57	75
24	69	41.5
26	60	74.1

PAGE 62/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

30	75	37.2
32	73	56.5
34	98	7
55	70	31
57	100	1,6
59	101	14
61	102	4,5
63	103	4
65	100	7,7
67	96	15
69	97	10
73	98	9,5
81	99	8,3
83	100	5,3
87	101	10
89	102	8
91	81	10
92	98	8
94	84	5,2
96	97	3
Meprobamato	54	84,5

Actividad anestésica general

La actividad anestésica general se estudió en ratón, inyectando el producto en estudio en la vena caudal. Se determinó el inicio y la duración del tiempo de sueño. Los resultados para algunos de los productos objeto de esta patente se reflejan en la Tabla 3 y se demuestra que presentan una clara actividad anestésica en relación con el patrón de referencia (Propofol), con posterior recuperación de los animales.

Tabla 3 - Actividad anestésica en ratón. Administración i.v.

PAGE 63/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Comienzo (s)	Duración (min)
2	80	Inmediato	5,3
	40	12	0,6
4	80	Inmediato	7,4
	40	15	1,3
15	80	20	1,9
	40	15	1,4
30	80	30	7,9
	40	30	1,8
34	80	Inmediato	1,5
	40	No	0
57	80	Inmediato	11
59	80	20	3,4
61	80	10	1,6
65	80	20	8,6
63	80	Inmediato	14,8
71	80	60	5,6
73	80	Inmediato	9
77	80	Inmediato	10
79	80	Inmediato	19
81	80	Inmediato	10
85	80	Inmediato	8,4
87	80	Inmediato	10
89	80	Inmediato	4
91	80	Inmediato	7
92	80	Inmediato	5
96	80	Inmediato	6
101	80	Inmediato	2
Propofol	160	30	6,2
	120	20	3,9
	80	No	0

PAGE 64/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Actividad sedante

La actividad sedante se ha estudiado por el efecto de algunos productos sobre la actividad locomotora en ratones a diferentes dosis. Se ha seguido la técnica descrita por T.G.Heffneren J. Pharm. Exp. Ther., 1989, 251, 105-112. La medición de la actividad locomotora se realizó colocando los ratones en grupos de cuatro y determinando de forma automatizada el movimiento de los animales por medio de una instalación de video y el programa SMART (Letica S.A.) de análisis de imágenes. La medición de la actividad se inició 5 minutos después de la administración del producto por vía i.p. y se llevó a cabo durante 20 minutos. Los resultados (Figura 1) demuestran el efecto sedante de los compuestos ensayados.

Actividad relajante muscular

Se ha estudiado la actividad relajante muscular de los productos objeto de la invención por valoración de su efecto sobre el tono corporal y el tono abdominal de las ratas, siguiendo el método descrito por S. IRWING (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, p. 133).

Las ratas recibieron los productos en estudio a la dosis de 80 mg/kg, vía i.p., y a diferentes tiempos después de la administración (1/2, 1, 2, 3, 4 y 5 horas) se evaluó el tono corporal y el tono abdominal valorando la tensión muscular en comparación con los animales control.

Los resultados reseñados en la Tabla 4 demuestran que muchos de los productos tienen una notable actividad relajante muscular, siendo este efecto de mayor duración que la de propofol o zolpidem, tomados como productos de referencia.

PAGE 65/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Tabla 4.- Actividad miorrelajante en el test de Irwing en rata.

[Dosis = 80 mg/kg, i.p.]

Ejemplo	% de relajación muscular a un tiempo de					
	1/2H.	1H.	2H.	3H.	4H.	5H.
4	100	90	10	0	0	0
34	60	70	80	85	40	40
57	100	100	100	80	55	0
63	100	100	90	75	20	0
71	100	100	100	40	10	0
73	100	100	100	0	0	0
75	100	100	100	80	80	60
77	100	100	100	60	0	0
79	100	100	100	65	0	0
83	90	90	90	70	50	0
92	100	100	100	0	0	0
Propofol	100	100	70	0	0	0

Actividad analgésica

Se ha estudiado la actividad analgésica de los productos objeto de la invención por valoración de su efecto en el test de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón, siguiendo el método descrito por Siegmund, E., y cols. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95:729-731).

Los ratones recibieron los productos en estudio, a diferentes niveles de dosis, y 1 hora más tarde recibieron una inyección i.p. de 5 mg/kg de fenil-benzoquinona. Se registraron las contorsiones de los ratones durante los siguientes 15 minutos y se compararon con las contorsiones del grupo control. En la Tabla 5 se indica la DE-50 (dosis

PAGE 66/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

eficaz 50) del compuesto del Ejemplo 4, que demostró una actividad analgésica mayor que la aspirina, tanto al administrarse por vía subcutánea como por vía oral.

Tabla 5.- Actividad analgésica. Protección de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón.

Ejemplo	DE-50 (mg/kg. s.c.)	DE-50 (mg/kg, p.o.)
Aspirina	84	120
4	48	72

Formulaciones farmacéuticas

1. Vía inyectable (im/iv):

Compuesto del Ejemplo 4	5 mg
Cloruro sódico	c.s.
HCl 0,1 N 6 NaOH 0,1 N	c.s.
Agua para inyección c.s.p.	3 ml

2. Cápsulas

Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Estearato magnésico	1,0 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

3. Comprimidos

Fórmula A (compresión directa)

Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg

PAGE 67/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

Estearato magnésico	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

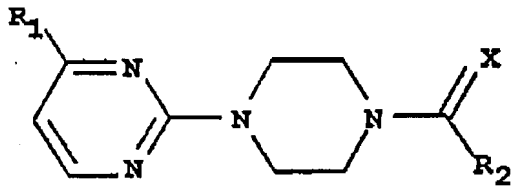
Fórmula B (granulación húmeda)

Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Estearato magnésico	1,0 mg
Povidona K-30	5,0 mg
Carboximetilalmidón sódico	5,0 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

PAGE 68/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de acil-piperazinil-pirimidina de fórmula general (1)



(1)

donde

X es un átomo de oxigeno o de azufre;

R_1 es un radical alcoxi C_1 - C_4 0 trifluorometilo;

R_2 es un radical alquilo C_1 - C_6; cicloalquilo C_3-C_6 saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxigeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo C_1 - C_3 substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre

PAGE 69/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido por un radical heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino. acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienflo, 3-tetrahidrotienilo, 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo,

PAGE 70/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acotamidofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenio, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, opcionalmente substituido en el anillo aromático.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 3-metoxi-2-tienilo, 3-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 3-cloro-2benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, quinolilo, oxazolilo o tiazolilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es 2-tienilmetilo, 2-benzo[b]tienilmetilo o 3-(4-cloropirazolil)propilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:

PAGE 71/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}-4-metoxi-pirimidina,

*2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-(4-ciclopropilcarbonil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,

*2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pir imidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipiri midina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-me toxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4 - metoxi - 2 - [4 - (2 - pirrolilcarbonil) - 1 - piperazinil] pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-pirrolilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1 -piperazinil] pirimidina,

PAGE 73/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-benzo[b]tienilacetil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

PAGE 74/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*clorhidrato de 2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tetrehidrofurilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

PAGE 75/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tetrahidrofurilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidina,

*clorhidrato de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)pirimidina,

*diclorhidrato de 4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)pirimidina,

*2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

PAGE 76/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*diclorhidrato de 2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil) -4-metoxipirimidina,

*2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*2 - (4 - nicotinoil - 1 - piperazinil) - 4 - (trifluorometil) pirimidina,

*clorhidrato de 2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)-4- (trifluorometil)pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*diclorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienficarbonil)-1-piperazinil] -4-etoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1- piperazinil]-4-etoxipirimidina,

*4-etoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}piri midina,

PAGE 77/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*clorhidrato de 4-etoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*4-isopropoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-isopropoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil]
pirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxi pirimidina;

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*2 - [4 - (ciclohexilcarbonil) - 1 - piperazinil] - 4 - metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(ciclohexilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

PAGE 78/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

*clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2 - [4 - (2 - tiazolilcarbonil) - 1 - piperazinil] - 4 - metoxipirimidina,

*2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*diclorhidrato de 2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*Ácido 2-[4-(4-metoxi-2-pirimidinil)-1-piperazinilcarbonil]benzoico,

*2-[4-(2-acetoxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-metoxi-2-piridimidinil)-1-piperazinilcarbonil]benzoato sódico,

*clorhidrato de 2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

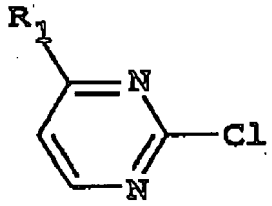
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*nitrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*nitrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina, y

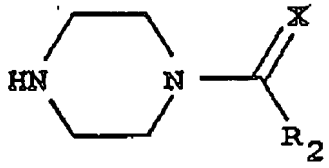
*4-etoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1 -piperazinil]pirimidina,

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1), en la que X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un derivado de cloropirimidina de fórmula (III)



(3)

donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un derivado de piperazina de fórmula general (IV)

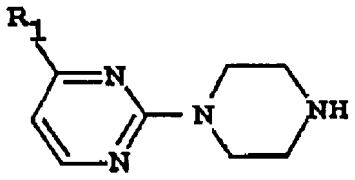


(4)

donde R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y X representa un átomo de oxigeno.

12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (V)

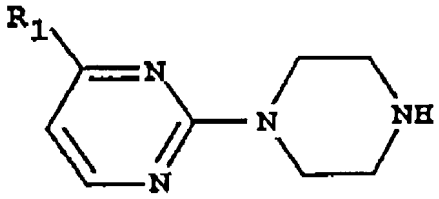
PAGE 80/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50



(5)

donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un ácido carboxílico de fórmula R_2COOH (6) o bien con una sal de este mismo ácido, en la que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (5)



(5)

donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un derivado reactivo R_2COY (7), en el que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno, un grupo azido, un grupo 1-imidazolilo, un grupo O-CO-R_4, donde R_4 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, opcionalmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo OR_5 donde R_5 representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, o N-succinimida.

14. Procedimiento para la preparación de un

PAGE 81/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de azufre, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, con el reactivo de Lawesson,(2,4bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfaetano-2, 4-disulfuro), o con pentasulfuro de fósforo.

15. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (1), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

16. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 a 10.

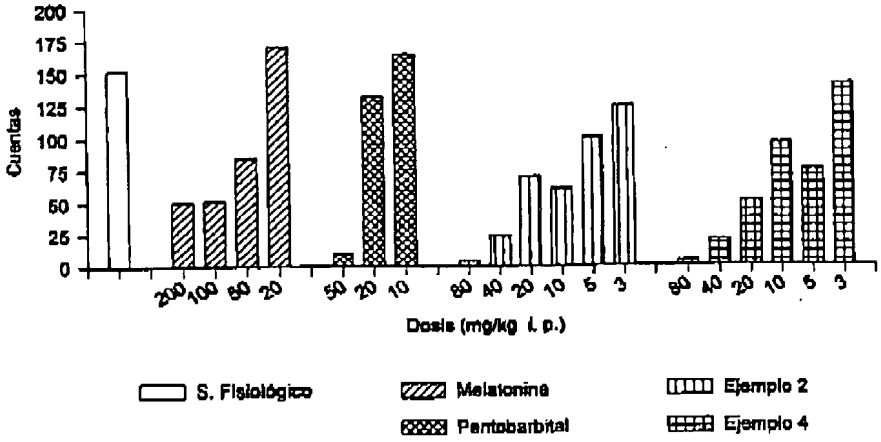
17. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre.

18. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, analgésica, relajante muscular, antitusígena, ansiolítica, antipsicótica, antidepresiva, antiisquémica cerebral, antimigrañosa, en los desórdenes del sueño, en las enfermedades neurodegenerativas, en los desórdenes cognitivos y en la enfermedad de Alzheimer, hipnótica o

PAGE 82/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

anestésica general, en mamíferos, incluido el hombre.

PAGE 83/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50


200
175
150
125
100
75
50
25
0
Cuentas
200 100 80 20 50 20 10 80 40 20 10 5 3 80 40 20 10 5 3
Dosis (mg/kg i. p.)
S. Fisiológico
Melatonina
Pentobarbital
Ejemplo 2
Ejemplo 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 98/00212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER [6]:
IPC 6 : C07D 239/42, 239/446, 403/12, A61k 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS, CD-CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 115713 A (SANOFI) 15 August 1984 (15.08.84) See abstract; exemples 1 to 3; pag. 3, lin. 28 to 33	1-18
A	US 4547505 A (OEPEN) 15 October 1985 (15.10.85) See exemples 35 and 36	1-18
A	WO 9414779 A (SMITHKLINE BEECHAM) 07 July 1994 (07.07.94) See exemples	1-18
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 16 August 1990 (16.08.90) See exemples; claim 6	1-18
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 05 August 1992 (05.08.92) See table I; exemple 42; pag. 19	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 October 1998 (16.10.98)	5 November 1998 (05.11.98)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O. Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

PAGE 85/88 * RCVD AT 4/30/2007 11:05:17 AM [Eastern Daylight Time] * SVR:USPTO-EFXRF-6/2 * DNIS:2738300 * CSID:212 355 3333 * DURATION (mm-ss):08-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 98/00212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A	17.09.1985
		FR 2535718 A	11.05.1984
		CA 1256248 A	20.06.1989
		JP 59144765 A	18.08.1984
US 4547505 A	15.10.1985	DD 213215 A	05.09.1984
		PT 78304 A	22.04.1986
		FI 841181 A	26.09.1984
		OK 142084 A	26.09.1984
		SU 1297727 A	15.03.1987
		EP 120465 A	31.10.1984
		DE 3410613 A	11.10.1984
		CA 1211435 A	16.09.1986
		AU 2605784 A	27.09.1984
		JP 59205362 A	20.11.1984
WO 9414779 A	07.07.1994	NONE	
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T	20.09.1993
		PT 93095 A	31.08.1990
		RU 2071474 C	10.01.1997
		US 5128343 A	07.07.1992
		FR 2642759 A	10.08.1990
		KR 9500779 B	02.02.1995
		DE 69002341 T	02.12.1993
		CA 2009480 A	09.08.1990
		AU 4919290 A	16.08.1990
		NO 176880 B	06.03.1995
		JP 3002179 A	08.01.1991
EP 497659 A	05.08.1992	GR 3020437 T	31.10.1996
		DK 497659 T	15.07.1996
		RU 2088582 C	27.08.1997
		US 5382586 A	17.01.1995
		US 5292739 A	08.03.1994
		FR 2672052 A	31.07.1992
		ES 2042385 A	11.08.1994
		DE 69209679 T	10.10.1996
		AU 1047992 A	30.07.1992
		AT 136547 A	15.04.1996
		NO 180539 B	27.01.1997
		JP 4312584 A	04.11.0992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 98/00212

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP[6] C07D 239/42, 239/46, 403/12, A61K 31/505
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP[6] C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CAS, CD-CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las relvindicaciones nº
A	EP 115713 A (SANOFI) 15.08.1984 Ver resumen; ejemplos 1a 3; pág 3, lín 28a 33.	1-18
A	US 4547505 A (OEPEN) 15.10.1985 Ver ejemplos 35 y 36.	1-18
A	WO 9414779 A (SMITHKLINE BEECHAM) 07.07.1994 Ver ejemplos.	1-18
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 16.08.1990 Ver ejemplos; reivindicación 6.	1-18
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 05.08.1992 Ver tabla I; ejemplo 42; pág. 19.	1-18

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 Octubre1998 (16.10.1998)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 5 NOV 1998 (05.11.98)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado Marta Ojanguren nº de teléfono + 34 91 3495474

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio 1998)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 98/00212

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A	17.09.1985
		FR 2535718 A	11.05.1984
		CA 1256248 A	20.06.1989
		JP 59144765 A	18.08.1984
US 4547505 A	15.10.1985	DD 213215 A	05.09.1984
		PT 78304 A	22.04.1986
		FI 841181 A	26.09.1984
		OK 142084 A	26.09.1984
		SU 1297727 A	15.03.1987
		EP 120465 A	31.10.1984
		DE 3410613 A	11.10.1984
		CA 1211435 A	16.09.1986
		AU 2605784 A	27.09.1984
		JP 59205362 A	20.11.1984
WO 9414779 A	07.07.1994	NINGUNO	
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T	20.09.1993
		PT 93095 A	31.08.1990
		RU 2071474 C	10.01.1997
		US 5128343 A	07.07.1992
		FR 2642759 A	10.08.1990
		KR 9500779 B	02.02.1995
		DE 69002341 T	02.12.1993
		CA 2009480 A	09.08.1990
		AU 4919290 A	16.08.1990
		NO 176880 B	06.03.1995
		JP 3002179 A	08.01.1991
EP 497659 A	05.08.1992	GR 3020437 T	31.10.1996
		DK 497659 T	15.07.1996
		RU 2088582 C	27.08.1997
		US 5382586 A	17.01.1995
		US 5292739 A	08.03.1994
		FR 2672052 A	31.07.1992
		ES 2042385 A	11.08.1994
		DE 69209679 T	10.10.1996
		AU 1047992 A	30.07.1992
		AT 136547 A	15.04.1996
		NO 180539 B	27.01.1997
		JP 4312584 A	04.11.0992

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)